

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 615.5-002.525.2-08

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦИКЛОСПОРИНОМ А БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

С.В. Шекишина, Н.Г. Клюквина

Институт ревматологии РАМН, кафедра ревматологии ФПО ММА им. И.М.Сеченова

Резюме.

Представлены два клинических случая успешного и длительного применения циклоsporина А у больных системной красной волчанкой.

Ключевые слова: циклоспорин А, системная красная волчанка.

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [1,6].

Для лечения СКВ используется практически весь арсенал противовоспалительных и цитотоксических препаратов [1,2], рациональное применение которых позволило существенно улучшить жизненный прогноз [1,6]. Тем не менее ведение больных СКВ остается одной из наиболее сложных проблем ревматологии. В ряде случаев раннее назначение адекватных доз глюкокортикоидов и цитотоксических препаратов не предотвращает необратимое поражение жизненно важных органов и нередко ассоциируется с развитием тяжелых, в том числе токсических, реакций. По-прежнему остается неблагоприятным прогноз при развитии волчаночного гломерулонефрита.

Большой интерес в последние годы привлечен к циклоспорину А (ЦсА), который рассматривается как один из наиболее эффективных лекарственных препаратов, все шире используемых в клинической практике для лечения многих иммуновоспалительных заболеваний внутренних органов, в том числе СКВ [3,4,5,29].

Особое внимание привлекает селективная иммуносупрессивная активность ЦсА, определяемая его способностью блокировать ранние кальций-зависимые этапы активации и пролиферации CD4+T-лимфоцитов [2,3,4,5,29]. Обсуждаемыми механизмами действия ЦсА являются ингибирование синтеза ИФН- γ и подавление экспрессии CD40 лиганда на мембране T-лимфоцитов [3,5,29]. Кроме того, в недавних исследованиях было показано, что ЦсА ингибирует экспрессию индуцируемых изоформ синтазы оксида азота и циклооксигеназы-2, продукты которых [оксид азота и простагландин] играют важную роль в развитии воспаления при аутоиммунных ревматических заболеваниях, в том числе и СКВ [3].

В настоящее время накоплен определенный опыт применения ЦсА у больных СКВ. Еще в начале 80-х годов было проведено несколько испытаний эффективности ЦсА при СКВ, однако большинство из них были неконтролируемыми, проводились в течение короткого периода времени и с использованием высоких доз препарата, что вы-

зывало значительное количество побочных эффектов [19, 21]. В последние годы стали использовать более низкие дозы препарата, что привело к снижению числа побочных реакций при сохранении лечебного эффекта. Большая часть сообщений о применении ЦсА у больных СКВ касается использования этого препарата при люпус-нефрите, причем выраженный антипротеинурический эффект, наступающий в течение первых 2-3 мес терапии, наблюдался у значительного числа пациентов [7-8,11-12,16-17,20,22,27]. Кроме того, рядом исследователей была показана эффективность невысоких доз ЦсА при тромбоцитопении [26], анемии и лейкопении [7, 20], кожных проявлениях [15, 23, 24], рефрактерном к терапии полисерозите [18, 25], артрите [7] и т.д. Практически все исследователи отмечают достижение стероидсберегающего эффекта при применении ЦсА у больных СКВ [10], что позволяет снизить выраженность побочных эффектов кортикостероидной терапии. Несомненным достоинством ЦсА по сравнению с другими препаратами, используемыми для лечения СКВ, является относительно меньшая частота как непосредственных [3,9], так и отдаленных побочных эффектов, в первую очередь, инфекционных осложнений и злокачественных заболеваний.

Ниже представлены клинические случаи успешного применения в течение длительного времени ЦсА у 2 больных СКВ.

Приводим 1 наблюдение (рисунок).

Больная А., 18 лет, поступила в клинику ИР 18.04.2000г с жалобами на боли в поясничной области, усиливающиеся при физической нагрузке, и ограничение объема движений в поясничном отделе позвоночника в связи с болевым синдромом, на боли летучего характера в коленных и лучезапястных суставах, усиливающиеся при перемене погоды.

Из анамнеза известно, что больная с сентября 1995 г [с 14 лет], когда появилась субфебрильная лихорадка, затем присоединились артриты проксимальных межфаланговых суставов кистей. В начале февраля 96 г - эритема на лице в виде "бабочки", артрит левого голеностопного сустава. В середине февраля 96 г - первая госпитализация в ИР. В это время СОЭ 59 мм/ч, лейкоц. $3,6 \times 10^9$ Нб 93 г/л, анти-ДНК 31 ед, АНФ 1/40 Sp, протеинурия 0,05 г/л. Был заподозрен ЮРА, но, учитывая данные лабораторного обследования, обсуждался вопрос о диагнозе СКВ. В стационаре начата терапия преднизолоном 20 мг/сут, с некоторым положительным эффектом, однако сохранялся субфебрилитет, появились головные боли. В апреле 96 г выявлена гипоккомплементемия (33 ед/мл), увеличение уровня анти-

Адрес для переписки:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 114-35-22.

ДНК до 190ед, АНФ 1/160, диагноз пересмотрен в пользу СКВ. Цитотоксическая терапия не проводилась в связи с наличием очагов инфекции («ячмень», паронихий) и повышением уровня трансаминаз. Учитывая сопутствующую инфекцию, к терапии был добавлен реальдирон (по 1млн ед внутримышечно). В мае 96 г - очередная госпитализация в ИР, сохранялись выраженные иммунологические нарушения (в частности криоглобулинемия). Назначенный азатиоприн был вскоре отменен из-за развития фурункулеза, продолжено лечение реальдирином. В декабре 96 г - очередная госпитализация в ИР. В анализах: Нв 60 г/л, СОЭ 76 мм/ч, тромб 100 тыс, протеинурия 0,6 г/л, эритроцитурия (60-65 п/зр), выраженная иммунологическая активность. Проводилась пульс-терапия метипредом (сум - 1,5 г) и циклофосфаном (600мг), проведено 2 сеанса плазмафереза с последующим в/в введением метипреда (по 500 мг после каждой процедуры). Доза преднизолона per os была повышена до 40 мг/сут, присоединен плаквенил по 600 мг/сут. В последующем в течение года проводилось программное лечение с использованием плазмафереза и введением соли-медрола и циклофосфана с положительным эффектом (снижение иммунологической активности, нормализация общего анализа крови, снижение протеинурии до следовой). Доза преднизолона к сентябрю 1997 г была снижена до 7,5 мг/сут, назначен азатиоприн 100 мг/сут. В марте 98г в связи с высокой иммунологической активностью проведен второй курс лечения реальдирином. С осени 98г отмечалось нарастание уровня протеинурии (до 2,8 г/л) в сочетании с высокой иммунологической активностью. Вновь внутривенно капельно вводились преднизолон и циклофосфан (по 400 мг) на фоне постоянного приема 8 мг метипреда и 100-150 мг азатиоприна в сутки per os, без

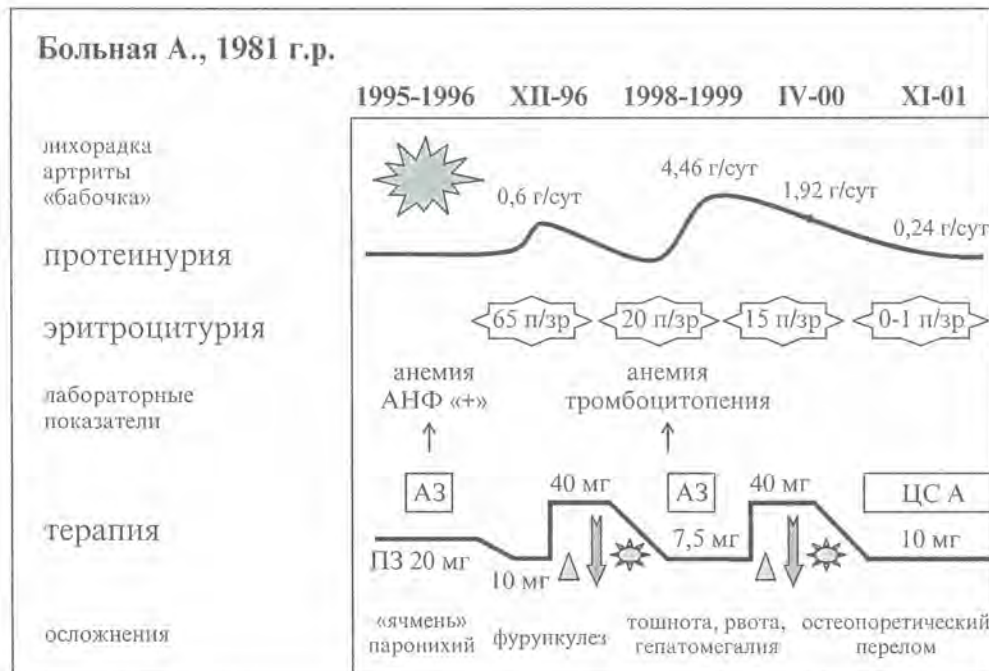
мафереза с введением метипреда и циклофосфана. После этого исчезли отеки нижних конечностей и гематологические нарушения, однако сохранялась протеинурия на уровне 3 г/л. С начала июля больная начала снижать дозу метипреда (к декабрю 99 г - до 8 мг/сут), внутримышечно вводился циклофосфан (по 200 мг/нед). Начиная с сентября 99г, проводилась ежемесячно пульс-терапия соли-медролом (по 250 мг) и циклофосфаном (по 800 мг), на фоне которой в течение 6 мес отмечалась аменорея. Протеинурия сохранялась. В октябре 99 г появились боли в поясничном отделе позвоночника. На рентгенограммах - снижение высоты Th10 - позвонка, в связи с чем начата терапия миакальциком. В апреле 2000 г вновь госпитализирована в ИР.

При поступлении: рост 160 см, вес 50 кг, «лунообразное» лицо, сглаженность физиологических изгибов позвоночника, напряжение прямых мышц спины, симптом Томайера 15 см, артериальное давление - 130/90 мм рт ст, в остальном - без особенностей.

При обследовании: протеинурия 1,92 г/сут, эритроцитурия (8-15 п/зр), АНФ 1/20 Н. На рентгенограмме грудного отдела позвоночника: признаки остеопоретической спондилопатии, по данным денситометрического исследования - остеопороз поясничного отдела позвоночника (- 3,74 SD).

Учитывая недостаточную эффективность и наличие побочных явлений «традиционной» терапии (кортикостероиды в сочетании с цитотоксиками), был добавлен ЦсА (сандиммун-неорал) в начальной дозе 75 мг (1,5 мг/кг веса/сут). В течение последующих 2-х мес доза ЦсА была повышена до 200 мг/сут (4 мг/кг веса/сут), при этом доза метипреда оставалась на прежнем уровне (8 мг/сут). Каких-либо

иммунодепрессантов больная не получала. На фоне этого лечения к 3-4 мес был достигнут положительный эффект, проявляющийся уменьшением протеинурии до 0,06-0,15 г/л, исчезновением эритроцитурии; к 6 мес наблюдалось уменьшение суточной протеинурии до 0,24 г. Кроме того, у пациентки исчезли летучие артралгии, значительно улучшилось общее самочувствие. Побочных явлений от приема ЦсА зарегистрировано не было. После курса лечения миакальциком боли в позвоночнике практически исчезли, объем движений в нем в пределах нормы. При повторных денситометрических исследованиях отмечено некоторое увеличение минеральной плотности кости (+1,92% за год). К настоящему моменту



заметного эффекта. В апреле 99г Нв 70 г/л, лейкоц 3,5x10⁹, тромб, 145 тыс, СОЭ 56 мм/ч, криоглобулины +3, АНФ 1/80 Н, протеинурия 4,46 г/сут, эритроцитурия (15-20 п/зр). Доза метипреда была повышена до 32 мг/сут, вновь проводилось 3 сеанса плазмафереза с последующим введением кортикостероидов. В июне проведена еще 1 процедура плаз-

мафереза с введением метипреда и циклофосфана. После этого исчезли отеки нижних конечностей и гематологические нарушения, однако сохранялась протеинурия на уровне 3 г/л. С начала июля больная начала снижать дозу метипреда (к декабрю 99 г - до 8 мг/сут), внутримышечно вводился циклофосфан (по 200 мг/нед). Начиная с сентября 99г, проводилась ежемесячно пульс-терапия соли-медролом (по 250 мг) и циклофосфаном (по 800 мг), на фоне которой в течение 6 мес отмечалась аменорея. Протеинурия сохранялась. В октябре 99 г появились боли в поясничном отделе позвоночника. На рентгенограммах - снижение высоты Th10 - позвонка, в связи с чем начата терапия миакальциком. В апреле 2000 г вновь госпитализирована в ИР.

пациентки остается хорошим, жалоб не предъявляет. Общую активность заболевания удалось снизить с 7 до 3-4 баллов [по шкале SLAM] и с 4 до 0 баллов (по шкале SLEDAI). Кроме метипреда в дозе 8 мг/сут, других препаратов не принимает. Неблагоприятных явлений на фоне приема ЦсА за весь период наблюдения не отмечено.

Приводим второе наблюдение.

Больной Д., 35 лет, поступил в клинику ИР 9.09.1999 г с жалобами на головную боль по типу гемикрании, сопровождающиеся тошнотой и болями в глазных яблоках, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, высыпания на лице, ушных раковинах, волосистой части головы.

Из анамнеза известно, что болен с 1985 г (с 21 года), когда после переохлаждения появились эритематозные высыпания на лице. Затем присоединились боли в позвоночнике, коленных и тазобедренных суставах, субфебрилитет, усиленное выпадение волос. В 1987 г, после инсоляции, увеличилась яркость и распространенность высыпаний, появилось шелушение кожи. В 1991 г госпитализирован в клинику кожных болезней ММА с диагнозом дискоидная красная волчанка (ДКВ), при обследовании отмечалась тромбоцитопения (110-140 тыс), следовая протеинурия. Проводилась терапия плаквенилом в дозе 600 мг/сут в течение 2 мес, местно применял гормональные мази с незначительным положительным эффектом. В последующем присоединились головные боли по типу мигрени. В январе 1993 г госпитализирован в ИР. С учетом фотосенсибилизации, синдрома ДКВ, повышения уровня анти-ДНК и тромбоцитопении больному был установлен диагноз СКВ, однако в связи с невысокой активностью процесса глюкокортикоидная терапия не назначалась. Продолжал принимать плаквенил 200 мг/сут, однако кожные высыпания и мигреноподобные головные боли сохранялись. В январе 1995 г (после злоупотребления алкоголем) - эпилептический приступ. В начале 1996 г появились высыпания на волосистой части головы, усилились боли в суставах и позвоночнике. Госпитализирован в ИР в апреле 1996 г. Начата терапия преднизолоном 10 мг/сут, на фоне которой уменьшилась выраженность артралгий, но сохранялись головные боли, субфебрилитет, кожные высыпания. В сентябре 1997 г доза преднизолона была повышена до 15 мг/сут, добавлен азатиоприн 50 мг/сут, плаквенил 200 мг/сут. На фоне приема азатиоприна появилась тошнота, головокружение, лейкопения, в связи с чем препарат был отменен. Плаквенил перестал принимать в связи с невозможностью его приобретения. В сентябре 1998 г была предпринята попытка назначения норпролака (ингибитора синтеза пролактина - 0,075 мг/сут), однако применение данного препарата в течение 6 мес было неэффективным. В связи с сохранением активности заболевания вновь госпитализирован в ИР в сентябре 1999 г.

При поступлении: вес 85 кг, рост 170 см, "лунообразное" лицо, дискоидные высыпания на лице, ушных раковинах, волосистой части головы, в остальном - без особенностей.

При обследовании: анти - ДНК 23ед, АНФ 1/10 Sp, протеинурия 0,24 г/сут, при эзофагогастродуоденоскопии

- эрозивный гастрит. При денситометрическом исследовании во всех отделах скелета - остеопения.

Учитывая сохранение активности СКВ (дискоидные высыпания, субфебрилитет, мигрень), нежелательность повышения дозы кортикостероидов (в связи с признаками медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга и остеопении), невозможность применения азатиоприна и плаквенила, была начата терапия ЦсА (сандиммуном-неоралом) в начальной дозе 100 мг/сут (1,17 мг/кг веса/сут) с постепенным повышением до 200 мг/сут (2,32 мг/кг веса/сут). Доза преднизолона оставлена прежней (12,5 мг/сут), других иммунодепрессантов пациент не получал. К 4 мес лечения исчезли мигреноподобные головные боли, к 6 мес уменьшилась яркость дискоидных высыпаний на коже, частота и уровень повышения температуры тела; протеинурия снизилась до 0,06 г/сут. Через год терапии ЦсА полностью исчезла субфебрильная лихорадка, еще более побледнели дискоидные высыпания. Общую активность СКВ удалось снизить с 10 баллов до 0 (по шкале SLEDAI). Доза преднизолона составила 8,75 мг/сут. При повторных денситометрических исследованиях минеральная плотность костной массы (МПК) сохранялась на прежнем уровне, в костях предплечья наблюдалась положительная динамика показателя МПК. Общая длительность терапии ЦсА составила 24 мес; в сентябре 2001 г препарат был отменен в связи с достижением медикаментозной ремиссии. За весь период наблюдения побочных явлений ЦсА зарегистрировано не было.

Обсуждение. Таким образом, приведенные выше клинические примеры подтверждают данные литературы об эффективности ЦсА у больных СКВ. Полученные нами результаты представляют интерес в отношении того, что данный препарат может быть использован для подавления активности СКВ, особенно - при неэффективности или непереносимости "традиционных" видов терапии (кортикостероиды, цитотоксиканты, аминохинолиновые препараты). Необходимо отметить, что на фоне применения ЦсА удалось получить не только антипротеинурический эффект, который был продемонстрирован большинством исследователей [7, 8, 11, 12, 16, 17, 20, 22, 27], но показать положительное влияние препарата и на другие проявления активности СКВ, такие как поражение кожи, головные боли, лихорадка. Кроме того, во втором случае отмечен выраженный стероидсберегающий эффект ЦсА.

При этом обращает на себя внимание достаточно хорошая переносимость препарата и отсутствие значимых побочных явлений, несмотря на достаточно длительную терапию, что особенно важно у больных детского и подросткового возраста (как в случае с нашей пациенткой), при лечении которых кортикостероидами и цитотоксиками развивается большое количество тяжелых, нередко инвалидизирующих, токсических реакций [14].

Для подтверждения наших предварительных результатов необходимо изучение действия ЦсА на большем числе больных СКВ, что позволит получить более убедительные данные о влиянии препарата на различные проявления заболевания и о спектре возможных побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Иванова М.М. Системная красная волчанка в кн. «Ревматические болезни» (под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука). Москва, 1997, 160-171.
2. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., М-Сити, 1996.
3. Насонов Е.Л., Ключкина Н.Г., Шекшина С.В., Насонова

4. В.А. Новые аспекты применения циклоспорина А (Сандимун) в ревматологии: лечение системной красной волчанки. Тер.архив, 2000, 5, 67-71.
4. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Насонова В.А. Перспективы применения циклоспорина А (сандиммуна) при ревматических заболеваниях. Клини. мел., 1994, 4, 1-6.
5. Насонов Е.Л. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии. Росс. ревматол., 1999, 2, 18-25.

6. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М., Медицина, 1972.
7. Caccavo D., Lagana B., Mitterhofer A.P. et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40 (1), 27-35.
8. Cinquini M., Gorla R., Tincani A. et al. Retrospective evaluation of 10 years experience in treatment of SLE with cyclosporin A. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41 (suppl.), 109.
9. Conti F., Priori R., Alessandri C. et al. Safety profile and causes of withdrawal due to adverse events in systemic lupus erythematosus patients treated long-term with cyclosporine A. *Lupus*, 2000, 9, 676-680.
10. Dammaco F., Alberighi D.C.O., Ferraccioli G. et al. Cyclosporine-A plus steroids versus steroids alone in the 12-month treatment of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Clin. Lab. Res.*, 2000, 30 (2), 67-73.
11. Dostal C., Tesar V., Rychlik I. et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*, 1998, 7 (1), 29-36.
12. Favre H., Miesher P.A., Huang Y.P. et al. Cyclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Amer. J. Nephrol.*, 1989, 9, 57-60.
13. Ferrario L., Bellone M., Bozzolo F. et al. Remission from lupus nephritis resistant to cyclophosphamide after additional treatment with cyclosporin A (letter). *Rheumatol. (Oxford)*. 2000, 39 (2), 218-220.
14. Fu L.W., Yang L.Y., Chen W.P., Lin C.Y. Clinical efficacy of cyclosporin A neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Brit. J. Rheumatol.*, 1998, 37 (2), 217-221.
15. Grabbe S., Kolde G. Coexisting lichen planus and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Exper. Dermatol.*, 1995, 20, 249-254.
16. Hallegua D., Wallace D.J., Metzger A.L. et al. Cyclosporin for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature. *Lupus*, 2000, 9, 241-251.
17. Hallegua D., Wallace D.J., Metzger A.L. et al. Cyclosporin for membranous lupus nephritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 40 (suppl.), 57.
18. Hernandez – Perez J., Fernandez Fernandez J., Sanz Moreno C. et al. Primary ascites as the presenting feature of systemic lupus erythematosus: response to cyclosporin therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995, 10 (8), 1451-1453.
19. Isenberg D.A., Snaith M.L., Morrow W.J. et al. Cyclosporin A for treatment of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1981, 3, 163-169.
20. Manger K., Kalden J.R., Manger B. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *Brit. J. Rheumatol.*, 1996, 35 (7), 669-675.
21. Miescher P.A., Miescher A. Combined cyclosporin-steroid treatment of systemic lupus erythematosus In: R.Schindler, ed. *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Berlin: Springer, 1985, 337-345.
22. Radhakrishnan J., Kunis C.L., D'Agati V. et al. Cyclosporin treatment of lupus membranous nephropathy. *Clinic. Nephrol.*, 1994, 42, 147-154.
23. Saeki Y., Ohshima S., Kurimoto I. et al. Maintaining remission of lupus erythematosus profundus (LEP) with cyclosporin A. *Lupus*, 2000, 9, 390-392.
24. Saito K., Fujii K., Nakayamada Y. et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated with multicentric reticulohistiocytosis (MRH): successful treatment of MRH and lupus nephritis with cyclosporin A. *Lupus*, 2001, 10, 129-132.
25. Sherer Y., Langevitz P., Levy Y. et al. Treatment of chronic bilateral pleural effusions with intravenous immunoglobulin and cyclosporin. *Lupus*, 1999, 8 [4], 324-327.
26. Sugiyama M., Ogasawara H., Kaneko H. et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1998, 7 (1), 53-56.
27. Tam L.S., Li E.K., Leung S.B. et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *Q.G.M.*, 1998, 91 (8), 573-580.
28. Tokuda M., Kurata N., Mizoguchi A. et al. Effect of low dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 551-558.
29. Yocum D.E. Cyclosporine: clinical application in autoimmune diseases. 2000.

Abstract.

Two clinical cases of successful applications of cyclosporine A in pts with systemic lupus erythematosus are presented.

Key words: cyclosporine A, systemic lupus erythematosus.

Поступила 22.01.02

УДК: 616.5-004.1-079.4

СКЛЕРОДЕРМОПОДОБНАЯ МАСКА ОСТЕОПОЙКИЛИИ

И.Г. Салихов, Л.К. Бомбина, Р.Г. Мухина, С.А. Лапшина, Э.Л. Юнусова, И.И. Чембарисов, А.А. Гайбарян.
Казанский государственный медицинский университет, Городской ревматологический центр, Казань.

Резюме.

Представлены краткая литературная справка и клиническое описание 16-летней пациентки с рентгенологически подтвержденным диагнозом остеопойкилии. Имевшийся у больной участок кожного фиброза в ягодичной области, входящий в картину остеопойкилии, длительно рассматривался как очаговая склеродермия.

Ключевые слова: остеопойкимия, очаговая склеродермия.

Остеопойкилия (или остеопойкилоз, врожденная пятнистая множественная остеопатия, костная узорчатость, пятнистая кость)- врожденное генерализованное поражение

костной системы, сопровождающееся образованием в костях гомогенных очагов склероза [1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 16].

Впервые данная патология была описана в 1905 г Штидом, а впоследствии более детально исследована Альберсом-Шенбергом (1915 г).

Остеопойкилия относится к группе редко встречаемых заболеваний. В мировой литературе до 1964 г было

Адрес для переписки:

И.Г. САЛИХОВ,

4201103, Казань, 103, а/я 171

тел.: (8432) 32-52-71, 38-92-04.